

# 证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

REC'D 15 SEP 2004

WIPO

PCT

申 请 日： 2003. 07. 03

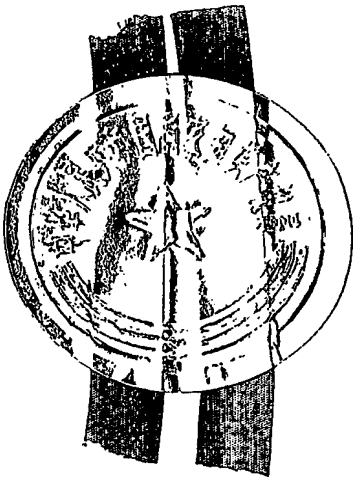
申 请 号： 03148547.2

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 含烷胺基烷氧基取代的糖碳甙异黄酮化合物及其制法和用途

申 请 人： 中国人民解放军军事医学科学院放射医学研究所

发明人或设计人： 王林、朱晓伟、王升启、彭涛、吕秋军、任建平、李鲁、韩玲



**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

中华人民共和国  
国家知识产权局局长

王 景 川

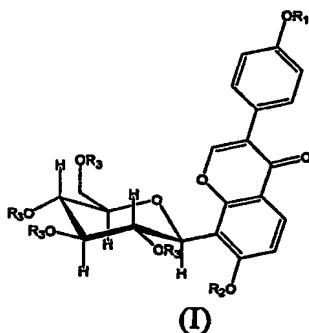
2004 年 7 月 28 日

BEST AVAILABLE COPY

## 权 利 要 求 书

1.如通式 I 所示含烷胺基烷氧基取代基团的糖碳甙异黄酮化合物:

式中,



$R_1$  和  $R_2$  分别选自氢、(C1—C12) 直链或支链烷胺基或芳基胺基 (C1—C6) 烷基;  $R_3$  选自氢、(C1—C12) 直链或支链饱和或芳香碳酰基; 其中  $R_1$  和  $R_2$  不同时代表氢; D—葡萄糖基的 1 位与异黄酮 8 位以  $\beta$  构型的碳甙相联结; 及其可作为药用的盐。

2.如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于所述的化合物 (I) 中  $R_1$  和  $R_2$  分别选自的取代基是氢, 二甲胺基乙基, 二乙胺基乙基, 二正丙胺基乙基, 二异丙胺基乙基, 二正丁胺基乙基, 二异丁胺基乙基, 二叔丁胺基乙基, 吡咯烷基乙基, 哌啶基乙基, 吗啉基乙基, 哌嗪基乙基, N—甲基哌嗪基乙基, N—乙基哌嗪基乙基, 叔丁胺基乙基, 二环己基胺基乙基, 二甲胺基丙基, 二乙胺基丙基, 二正丙胺基丙基, 二异丙胺基丙基, 二正丁胺基丙基, 二异丁胺基丙基, 二叔丁胺基丙基, 吡咯烷基丙基, 哌啶基丙基, 吗啉基丙基, 哌嗪基丙基, N—甲基哌嗪基丙基, N—乙基哌嗪基丙基, 叔丁胺基丙基, 二环己基胺基丙基, 二甲胺基丁基, 二乙胺基丁基, 二正丙胺基丁基, 二异丙胺基丁基, 二正丁胺基丁基, 二异丁胺基丁基, 二叔丁胺基丁基, 吡咯烷基丁基, 哌啶基丁基, 吗啉基丁基, 哌嗪基丁基, N—甲基哌嗪基丁基, N—乙基哌嗪基丁基, 叔丁胺基丁基, 二环己基胺基丁基, 其中  $R_1$  和  $R_2$  不同时代表氢;  $R_3$  选自氢, 丙酰基, 丁酰基, 异丁酰基, 2—甲基丁酰基, 3—甲基丁酰基, 2, 2—二甲基丙酰基, 戊酰基, 己酰基, 庚酰基, 辛酰基, 壬酰基, 癸酰基, 月桂酰基。可作为药用的盐选自可作为药用的各种有机和无机羧酸盐, 包括盐酸、氢溴酸、磷酸、亚磷酸、硫酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、马来酸、富马酸、酒石酸、以及各种



03-07-03

天然或非天然氨基酸等。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其特征是化合物 (I) 是 4'- (3-N-哌啶基丙氧基) -7-羟基-8-β-D-葡萄糖碳甙异黄酮。
4. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其特征是化合物 (I) 是 4'- (3-N-吗啉基丙氧基) -7-羟基-8-β-D-葡萄糖碳甙异黄酮。
5. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其特征是化合物 (I) 是 4'- (3-N-吡咯烷基丙氧基) -7-羟基-8-β-D-葡萄糖碳甙异黄酮。
6. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其特征是化合物 (I) 是 4'- (3-二乙胺基丙氧基) -7-羟基-8-β-D-葡萄糖碳甙异黄酮。
7. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其特征是化合物 (I) 是 4'- (3-二正丙胺基丙氧基) -7-羟基-8-β-D-葡萄糖碳甙异黄酮。
8. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其特征是化合物 (I) 是 4'- (3-二正丁胺基丙氧基) -7-羟基-8-β-D-葡萄糖碳甙异黄酮。
9. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其特征是化合物 (I) 是 4'- (3- (4-甲基哌嗪基) 丙氧基) -7-羟基-8-β-D-葡萄糖碳甙异黄酮。
10. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其特征是化合物 (I) 是 4'- (3- (4-乙基哌嗪基) 丙氧基) -7-羟基-8-β-D-葡萄糖碳甙异黄酮。
11. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其特征是化合物 (I) 是 4'- (4-N-哌啶基丁氧基) -7-羟基-8-β-D-葡萄糖碳甙异黄酮。
12. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其特征是化合物 (I) 是 4'- (4-N-吗啉基丁氧基) -7-羟基-8-β-D-葡萄糖碳甙异黄酮。
13. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其特征是化合物 (I) 是 4'- (4-N-吡咯烷基丁氧基) -7-羟基-8-β-D-葡萄糖碳甙异黄酮。
14. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其特征是化合物 (I) 是 4'- (4-二乙胺基丁氧基) -7-羟基-8-β-D-葡萄糖碳甙异黄酮。

15. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其特征是化合物 (I) 是 4'- (4-二正丙胺基丁氧基) -7-羟基-8-β-D-葡萄糖碳甙异黄酮。

16. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其特征是化合物 (I) 是 4'- (4-二正丁胺基丁氧基) -7-羟基-8-β-D-葡萄糖碳甙异黄酮。

17. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其特征是化合物 (I) 是 4'- (4- (4-甲基哌嗪基) 丁氧基) -7-羟基-8-β-D-葡萄糖碳甙异黄酮。

18. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其特征是化合物 (I) 是 4'- (4- (4-乙基哌嗪基) 丁氧基) -7-羟基-8-β-D-葡萄糖碳甙异黄酮。

19. 一种制备权利要求 1 或者 2 中所述化合物的方法, 其特征在于, 将葛根素原料与合适的二卤代烷烃或烷烃的双磺酸酯或卤代烃的单磺酸酯等双官能团取代的化合物, 在选自水、二甲基甲酰胺、二甲亚砜或低级醇等溶剂中和碱作用下, 于室温至回流温度下, 先进行单醚化反应, 再进行胺化反应和成盐反应, 制备相应的烷胺基烷氧基取代的糖碳甙异黄酮化合物及其盐。

20. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物在制备抗心脑血管疾病药物以及抗缺血或缺氧药物中的应用。

21. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物在制备抗糖尿病以及糖尿病并发症药物中的应用。

22. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物在制备抗化学品中毒特别是酒精中毒药物中的应用。

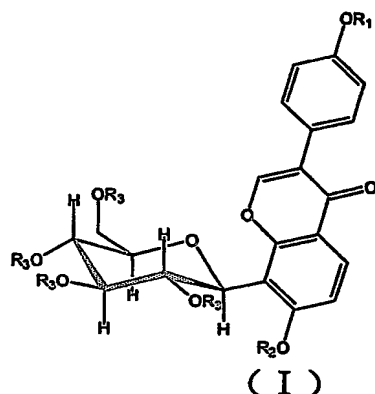
23. 一种含有药物有效剂量的如权利要求 1 或 2 所述化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

# 说明书

## 含烷胺基烷氧基取代的糖碳甙异黄酮化合物及其制法和用途

### 所属技术领域

本发明涉及一类含烷胺基烷氧基取代的糖碳甙异黄酮化合物及其可作为药用的盐，其制备方法，以及含有效剂量的通式 I 化合物的药物组合物。该组合物用于治疗或预防心脑血管疾病，特别是治疗各类心脑血管缺血缺氧症，用于治疗或预防糖尿病及其并发症，以及用于治疗或预防化学品中毒，特别是酒精中毒。



### 背景技术

葛根素 (Puerarin, 普乐林, 式 I,  $R_1 = R_2 = R_3 = H$ ) 是豆科属植物葛根中的有效成分，化学名称为 4', 7-二羟基-8- $\beta$ -D-葡萄糖碳甙异黄酮。几十年以来，人们对葛根素的基础与应用研究做了大量的工作，证明它确有扩张冠状动脉，改善心肌收缩功能，保护全心缺血心肌，促进血液循环等作用。目前该药临床上广泛用于治疗冠心病，心绞痛，心肌梗塞，心率失常，心力衰竭，椎-基底动脉供血不足，高粘血症，高血压，脑血栓，脑水肿，视网膜动脉和静脉阻塞，突发性耳聋，糖尿病及其并发症，农药中毒，酒精中毒，以及肿瘤等疾病 (王靖，吉民，华维一等：葛根素研究进展。药学学报，2003, 27(2):70-3)。目前心脑血管疾病是我国成人死亡的首要病因，主要用作为改善心脑血管循环的新药葛根素，由于其结构新颖，疗效确切，因而具有重要的应用价值。



现有技术披露葛根素在临床上具有一些不良反应，主要为发热、过敏反应、药物性皮炎和一过性血红蛋白尿等。程伟进等（《药物流行病杂志》，2000；9（3）：129—130）对568例使用过普乐林的患者调查表明，发热的总发生率为5.81%，年龄、性别差异无显著性，日剂量高低组间也无显著差异，主要与持续用药天数有关。停药或同时给予退热处理，体温逐渐降至正常。抗生素治疗无效。这可能因为疗程过长，药物积累引起毒性作用；药物透过血脑屏障，直接刺激下丘脑体温调节中心，影响人体产热和散热过程，以及迟发性变态反应。

曾经对葛根素的酚羟基和糖醇羟基进行修饰，合成了一系列简单的烷基酯和醚类衍生物以及对兔眼组织血流量的影响（杨若林，李娜等，中国药科大学学报，1999；30（2）：81—85；侯殿杰，王建武，孙建龙，中国药物化学杂志，2002；12（2）：103-4）。但是其对心脑血管，糖尿病和酒精中毒的药效以及毒性未作深入研究。

现有技术还披露，葛根素的水溶性和脂溶性都很差，其在水中的溶解度为0.462g/100ml。制剂中需添加助溶剂，常用的有丙二醇和聚乙烯吡咯烷酮（PVP）等。在4.3%PVP水溶液中葛根素溶解度为1.332g/100ml。pH对葛根素的溶解度也有影响，葛根素水溶液在pH偏高时，其稳定性较差。在葛根素络合助溶过程中，通常应将pH控制在6.5以下（吴正红 朱延勤等，江苏药学与临床研究，1999；7（1）：9—12）。

现有技术进一步披露，葛根素口服生物利用度较差，约为30%，临床一般为静注给药。葛根素水溶性差，口服生物利用度差以及所存在的副反应的缺点限制了其作为药用的价值。

在现有文献中，迄今尚未见到本发明之含有烷胺基烷氧基取代基团的糖碳甙异黄酮葛根素类化合物的报道，以及它们在涉及心脑血管疾病、糖尿病以及化学品中毒防治作用方面的用途。

## 发明内容

为了克服现有技术的不足，本发明的目的在于提供一类含有烷胺基烷氧基取代的糖碳甙异黄酮化合物；



本发明的另一目的在于提供制备含烷基烷氧基取代糖碳甙异黄酮化合物的方法；

本发明的再一目的在于提供一种含有一个或多个这种化合物的药物组合物；

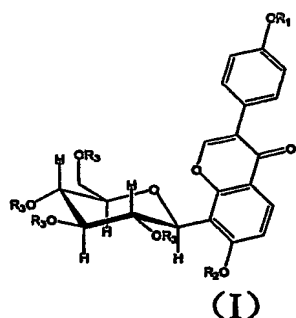
本发明的又一目的在于提供一种在防治心脑血管疾病尤其是缺血和缺氧相关疾病的药物中的用途。

本发明的另一目的还在于提供一种在治疗和预防糖尿病及其并发症药物中的用途。

本发明的再一目的还在于提供一种在治疗和预防化学品中毒特别是酒精中毒药物中的用途。

为了完成本发明之目的，本发明采取如下技术方案：

本发明涉及具有通式 I 所示的新型烷基烷氧基取代糖碳甙异黄酮化合物：



式中，

$R_1$  和  $R_2$  分别选自的取代基是氢，二甲胺基乙基，二乙胺基乙基，二正丙胺基乙基，二异丙胺基乙基，二正丁胺基乙基，二异丁胺基乙基，二叔丁胺基乙基，吡咯烷基乙基，哌啶基乙基，吗啉基乙基，哌嗪基乙基，N-甲基哌嗪基乙基，N-乙基哌嗪基乙基，叔丁胺基乙基，二环己基胺乙基；二甲胺基丙基，二乙胺基丙基，二正丙胺基丙基，二异丙胺基丙基，二正丁胺基丙基，二异丁胺基丙基，二叔丁胺基丙基，吡咯烷基丙基，哌啶基丙基，吗啉基丙基，哌嗪基丙基，N-甲基哌嗪基丙基，N-乙基哌嗪基丙基，叔丁胺基丙基，二环己基胺丙基；二甲胺基丁基，二乙胺基丁基，

二正丙胺基丁基, 二异丙胺基丁基, 二正丁胺基丁基, 二异丁胺基丁基, 二叔丁胺基丁基, 吡咯烷基丁基, 哌啶基丁基, 吗啉基丁基, 哌嗪基丁基, N-甲基哌嗪基丁基, N-乙基哌嗪基丁基, 叔丁胺基丁基, 二环己基胺丁基;  $R_1$  和  $R_2$  不同时代表氢;  $R_3$  选自氢, 丙酰基, 丁酰基, 异丁酰基, 2-甲基丁酰基, 3-甲基丁酰基, 2, 2-二甲基丙酰基, 戊酰基, 己酰基, 庚酰基, 辛酰基, 壬酰基, 癸酰基, 月桂酰基。可作为药用的盐选自可作为药用的各种有机和无机羧酸盐, 包括盐酸, 氢溴酸, 磷酸, 亚磷酸, 硫酸, 甲磺酸, 对甲苯磺酸, 马来酸, 富马酸, 酒石酸, 以及各种天然或非天然氨基酸等。

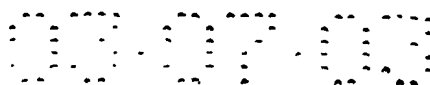
为了制备本发明通式 I 中所述的化合物, 本发明包括, 将葛根素原料与合适的双官能团取代的化合物, 在合适的溶剂中和碱作用下, 于室温至回流温度下, 先进行单醚化反应, 再进行胺化反应。具体地讲, 合适的双官能团取代的化合物包括双卤代烃, 烷烃双磺酸酯以及卤代烃的单磺酸酯, 如 1, 2-二氯乙烷, 1, 2-二溴乙烷, 1, 2-二碘乙烷, 1, 2-二氯丙烷, 1, 2-二溴丙烷, 1, 2-二碘丙烷, 1, 3-二氯丙烷, 1, 3-二溴丙烷, 1, 3-二碘丙烷, 1, 2-二氯丁烷, 1, 2-二溴丁烷, 1, 2-二碘丁烷, 1, 4-二氯丁烷, 1, 4-二溴丁烷, 1, 4-二碘丁烷, 1, 2-乙基二磺酸酯, 1, 2-丙基二磺酸酯, 1, 3-丙基二磺酸酯, 1, 2-丁基二磺酸酯, 1, 3-丁基二磺酸酯和 1, 4-丁基二磺酸酯等。溶剂包括 水, 丙酮, 二甲基甲酰胺, 二甲亚砜和低级醇等, 低级醇选自甲醇, 乙醇, 丙醇, 异丙醇, 丁醇, 叔丁醇, 异丁醇, 戊醇, 特戊醇, 戊醇-2, 戊醇-3 和己醇等。

本发明所涉及的化合物, 在常温下水中的溶解度优于葛根素。

本发明还涉及一种含有药物有效剂量的如通式 I 所述的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

药理学研究表明, 本发明通式 I 化合物具有对血管具有舒张作用, 对因缺氧而致小鼠的死亡时间, 本发明化合物有明显的延长作用, 对大鼠离体心脏缺血一再灌注损伤有保护作用。本发明化合物具有血管扩张作用, 有扩张冠状动脉和脑血管, 降低心肌耗氧量, 改善微循环和抗血小板作用, 具有潜在的防治心脑血管缺血和缺氧作用。





本发明化合物是一类具有葛根素母核的新化合物，它们可用于预防和  
治疗冠心病，各型心绞痛，心肌梗塞，脑血管病，糖尿病及其并发症，以  
及化学品中毒特别是酒精中毒。

运用本领域技术人员熟知的药物载体可以制成含有有效剂量的本发明  
化合物的药物组合物。

本发明化合物或其组合物可用口服方法或非肠胃道用药。口服用药可  
以是片剂、胶囊剂、包衣剂、非经肠用药剂型有注射剂和栓剂等。这些制  
剂是按照本领域的技术人员所熟知的方法制备的。为了制造片剂、胶囊剂、  
包衣剂所用的辅料是常规用的助剂，例如淀粉，明胶，阿拉伯胶，硅石，  
聚乙二醇，液体剂型所用的溶剂例如水，乙醇，丙二醇，植物油类如玉米  
油，花生油，橄榄油等。含有本发明化合物的制剂中还可有其它助剂，例  
如表面活性剂，润滑剂，崩解剂，防腐剂，矫味剂，色素等。另一方面，  
本发明化合物的水溶性优于葛根素，因此易于制成全身给药制剂用于心脑  
血管疾病，糖尿病及其并发症，以及化学品中毒如酒精中毒的防治。

在片剂、胶囊剂、包衣剂、注射剂和栓剂中含有本发明式 I 化合物的  
剂量是以单元剂型中存在的化合物量计算的。在单元剂型中本发明式 I 化  
合物一般含量为 10—500mg，优选的单元剂型含有 20—200mg。

以下将结合实施例对本发明作进一步说明，但并不限制本发明的范  
围。

本文中使用的测定仪器为，熔点用 XY-1 型电热熔点仪，温度计读数  
未经校正，核磁共振光谱用 JNM-ECA-400 型核磁共振仪，质谱用 Zabspec  
型质谱仪。

实施例 1：4'-(3-溴代丙氧基)-7-羟基-8-β-D 葡萄糖碳甙异黄酮 (PC<sub>3</sub>)

取氢氧化钠 0.16g (4mmol) 溶于 120ml 无水乙醇中，加入葛根素 0.8g  
(1.92mmol)，加热回流至葛根素完全溶解，稍冷后滴加 1,3-二溴丙烷  
0.20ml (2mmol)。继续回流，共反应 5h。毕，蒸除溶剂，所得残留物经硅  
胶柱层析分离 (二氯甲烷:甲醇 8:1)，得白色固体 0.53g，收率  
51.5%。mp:196-197°C. <sup>1</sup>HNMR(d<sup>6</sup>DMSO) δ (ppm): 8.39(1H, s, C<sub>2</sub>-H) ,

7.95 (1H, d, J=8.7, C<sub>5</sub>-H), 7.52 (2H, d, J=6, C<sub>2'</sub>,<sub>6'</sub>-H), 7.01 (2H, d, J=6, C<sub>3'</sub>,<sub>5'</sub>-H), 6.99 (1H, d, J=10, C<sub>1'</sub>-H), 4.00 (2H, t-OCH<sub>2</sub>-), 3.69 (2H, q, -CH<sub>2</sub>Br), 2.28 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-).

实施例 2: 4'-(4-溴代丁氧基)-7-羟基-8-β-D 葡萄糖碳甙异黄酮 (PC<sub>4</sub>)

取氢氧化钠 0.16g (4mmol) 溶于 120ml 无水乙醇, 加入葛根素 0.8g (1.92mmol), 加热回流至葛根素完全溶解, 稍冷后滴加 1,4-二溴丁烷 0.25ml (2mmol)。继续回流反应 5h。毕, 蒸除溶剂, 所得物经硅胶柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇 8:1), 得到白色固体 0.50g, 收率 47.2%。mp: 198°C。FAB-MS, m/z (%): 552.1 (M<sup>+</sup>+1, 22)。

<sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>DMSO), δ (ppm): 8.36 (1H, s, C<sub>2</sub>-H), 7.96 (1H, d, J=9, C<sub>5</sub>-H), 7.52 (2H, d, J=9, C<sub>2'</sub>,<sub>6'</sub>-H), 7.01 (2H, d, J=9, C<sub>3'</sub>,<sub>5'</sub>-H), 6.99 (1H, d, J=9, C<sub>6</sub>-H), 4.86 (1H, d, J=10, C<sub>1'</sub>-H), 4.06 (3H, m, -OCH<sub>2</sub>-, C<sub>3'</sub>-H), 3.62 (2H, t, J=7, -CH<sub>2</sub>Br), 2.02 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-), 1.99 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-)。

实施例 3: 4'-(3-N-哌啶丙氧基)-7-羟基-8-β-D 葡萄糖碳甙异黄酮

取 PC<sub>3</sub>150mg (0.27mmol) 溶于 15ml 无水乙醇中, 搅拌下加入 0.13ml (1mmol) 哌啶。然后加热回流 9h。毕, 减压蒸除溶剂和过量的胺。所得产物经硅胶柱层析分离 (甲醇: 三乙胺 200:1), 再用洗脱液 (二氯甲烷: 甲醇 6:1) 溶解滤除硅胶, 得白色固体 80mg, 收率 52.9%。mp: 203-205°C。

FAB-MS, m/z (%): 542 (M<sup>+</sup>, 100)。

<sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>DMSO), δ (ppm): 8.31 (1H, s, C<sub>2</sub>-H), 7.91 (1H, d, J=9, C<sub>5</sub>-H), 7.51 (2H, d, J=9, C<sub>2'</sub>,<sub>6'</sub>-H), 6.97 (3H, q, J=9, C<sub>3'</sub>,<sub>5'</sub>-H, C<sub>6</sub>-H), 4.83 (1H, d, J=10, C<sub>1'</sub>-H), 4.01 (3H, m, C<sub>3'</sub>-H, -OCH<sub>2</sub>-), 1.84 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-), 1.51 (4H, Hexahydropyridine C<sub>3,5</sub>-H), 1.47 (2H, Hexahydropyridine C<sub>4</sub>-H)。

实施例 4: 4'-(3-N-吗啉丙氧基)-7-羟基-8-β-D 葡萄糖碳甙异黄酮

取 PC<sub>3</sub>150mg (0.27mmol) 溶于 15ml 无水乙醇中, 搅拌下加入 0.10ml

(1mmol) 吗啉。然后加热回流 9h。毕，减压蒸除溶剂和过量的胺。所得物经硅胶柱层析分离（甲醇），再用洗脱液（二氯甲烷：甲醇 6:1）溶解滤除硅胶。最后得到白色固体 (80mg, 收率 52.7%)。mp: 189–190°C. FAB-MS, m/z (%): 544.1 ( $M^+$ , 55).

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6\text{DMSO}$ ),  $\delta$  (ppm): 8.35 (1H, s,  $C_2\text{-H}$ ), 7.95 (1Hd,  $J=9$ ,  $C_5\text{-H}$ ), 7.51 (2H,  $dJ=9$ ,  $C_{2',6'}\text{-H}$ ), 7.00 (3H, dd,  $J=9$ ,  $C_{3',5'}\text{-HC}_6\text{-H}$ ), 4.85 (1H, d,  $J=10$ ,  $C_{1'}\text{-H}$ ), 4.06 (3H, m,  $C_{3'}\text{-H}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{-}$ ), 3.62 (4H, t, Morpholine  $C_{2,6}\text{-H}$ ), 2.48 (5H, m,  $-\text{CH}_2\text{N-}$ , Morpholine  $C_{3,5}\text{-H}$ ), 2.0 (2H, p,  $-\text{CH}_2\text{-}$ ).

#### 实施例 5: 4' - (3-N-吡咯烷丙氧基) -7-羟基-8- $\beta$ -D 葡萄糖碳甙异黄酮

取 PC<sub>3</sub>150mg (0.27mmol) 溶于 15ml 无水乙醇中，搅拌下加入 0.13ml (1mmol) 的吡咯烷。然后加热回流 9h。毕，减压蒸除溶剂和过量的胺。所得物经硅胶柱层析分离（甲醇：三乙胺 200:1），再用洗脱液（二氯甲烷：甲醇 6:1）溶解滤除硅胶。最后得到白色固体 (90mg, 收率 61.1%)。mp: 193–195°C. FAB-MS, m/z (%): 555 ( $M^+ + 22$ ,

78), 528 ( $M^+$ , 100).  $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6\text{DMSO}$ ),  $\delta$  (ppm): 8.26 (1H, s,  $C_2\text{-H}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=9$ ,  $C_5\text{-H}$ ), 7.50 (2H, d,  $J=9$ ,  $C_{2',6'}\text{-H}$ ), 6.96 (2H, d,  $J=9$ ,  $C_{3',5'}\text{-H}$ ), 6.95 (1H, d,  $J=9$ ,  $C_6\text{-H}$ ), 4.77 (1H,  $dJ=10$ ,  $C_{1'}\text{-H}$ ), 4.00 (3H, m,  $C_{3'}\text{-H}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{-}$ ), 2.50 (4H, m, Pyrrolidine  $C_{2,6}\text{-H}$ ), 1.89 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{-}$ ), 1.68 (4H, m, Pyrrolidine  $C_{3,4}\text{-H}$ ),

#### 实施例 6: 4' - (3-N-二乙胺丙氧基) -7-羟基-8- $\beta$ -D 葡萄糖碳甙异黄酮

取 PC<sub>3</sub>150mg (0.27mmol) 溶于 15ml 无水乙醇中，搅拌下加入 0.10ml (1mmol) 的二乙胺。高压釜中 90°C，加热反应 9h。减压蒸除溶剂和过量的胺。所得物经硅胶柱层析分离（甲醇：三乙胺 200:1），再用洗脱液（二氯甲烷：甲醇 6:1）溶解滤除硅胶。最后得到白色固体 50mg, 收率 33.8%。mp: 200–203°C. FAB-MS, m/z (%): 552 ( $M^+ + 22$ , 100), 530 ( $M^+$ , 44).

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6\text{DMSO}$ ),  $\delta$  (ppm): 8.24 (1H, s,  $C_2\text{-H}$ ), 7.79 (1H, d,

J=8.7, C<sub>5</sub>-H), 7.50 (2H, d, J=8.7, C<sub>2'</sub>,<sub>6'</sub>-H), 6.96 (2H, d, J=8.7, C<sub>3'</sub>,<sub>5'</sub>-H), 6.76 (1H, d, J=8.7, C<sub>6</sub>-H), 4.74 (1H, d, J=10, C<sub>1'</sub>-H), 4.04 (3H, m, C<sub>3'</sub>-H, -OCH<sub>2</sub>-), 2.50 (10H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N), 1.83 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-), 0.96 (7H, q, -CH<sub>3</sub>).

实施例 7: 4'-(3-N-二正丙胺丙氧基)-7-羟基-8-β-D 葡萄糖碳甙异黄酮

取 PC<sub>3</sub>150mg (0.27mmol) 溶于 15ml 无水乙醇中, 搅拌下加入 0.14ml (1mmol) 的二正丙胺。然后加热回流 9h。毕, 减压蒸除溶剂和过量的胺。所得物经硅胶柱层析分离 (甲醇:三乙胺 200:1), 再用洗脱液 (二氯甲烷:甲醇 6:1) 溶解滤除硅胶。最后得到白色固体 40mg, 收率 25.7%。mp:202-205℃。FAB-MS, m/z (%):580 (M<sup>+</sup>+22, 100), 558 (M<sup>+</sup>, 84)。<sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>DMSO), δ (ppm): 7.90 (1H, s, C<sub>2</sub>-H), 7.51 (1H, d, J=9, C<sub>5</sub>-H), 7.47 (2H, d, J=8, C<sub>2'</sub>,<sub>6'</sub>-H), 6.91 (2H, d, J=8, C<sub>3'</sub>,<sub>5'</sub>-H, C<sub>6</sub>-H), 6.25 (1H, d, J=9, C<sub>6</sub>-H), 4.57 (1H, d, J=10, C<sub>1'</sub>-H), 4.03 (3H, m, C<sub>3'</sub>-H, -OCH<sub>2</sub>-), 2.50 (4H, m, -N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.83 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-), 0.85 (6H, t, -CH<sub>3</sub>).

实施例 8: 4'-(3-N-二正丁胺丙氧基)-7-羟基-8-β-D 葡萄糖碳甙异黄酮

取 PC<sub>3</sub>150mg (0.27mmol) 溶于 15ml 无水乙醇中, 搅拌下加入 0.14ml (1mmol) 的二正丁胺。然后加热回流 9h。毕, 减压蒸除溶剂和过量的胺。所得物经硅胶柱层析分离 (甲醇:三乙胺 200:1), 再用洗脱液 (二氯甲烷:甲醇 6:1) 溶解滤除硅胶。最后得到白色固体 90mg, 收率 55.1%。mp:198-199℃。FAB-MS, m/z (%):586 (M<sup>+</sup>, 12)。<sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>DMSO), δ (ppm): 8.04 (1H, s, C<sub>2</sub>-H), 7.59 (1H, d, J=9, C<sub>5</sub>-H), 7.48 (2H, d, J=8.7, C<sub>2'</sub>,<sub>6'</sub>-H), 6.92 (2H, d, J=8.7, C<sub>3'</sub>,<sub>5'</sub>-H), 6.41 (1H, d, J=9, C<sub>6</sub>-H), 4.64 (1H, d, J=9.8, C<sub>1'</sub>-H), 4.03 (3H, m, C<sub>3'</sub>-H, -OCH<sub>2</sub>-), 2.49 (4H, m, -N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 1.82 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-), 1.27 (11H, m, -N(CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 0.86 (8H, t, -CH<sub>3</sub>).

实施例 9: 4'-(3-N-4-甲基哌嗪丙氧基)-7-羟基-8-β-D 葡萄糖碳甙异黄酮

取 PC<sub>3</sub>150mg (0.27mmol) 溶于 15ml 无水乙醇中, 搅拌下加入 0.12ml

(1mmol) 的 1-甲基哌嗪。然后加热回流 9h。毕，减压蒸除溶剂和过量的胺。所得物经硅胶柱层析分离（甲醇:三乙胺 200:1），再用洗脱液（二氯甲烷:甲醇 6:1）溶解滤除硅胶。最后得到白色固体 100mg，收率 64.4%。

mp:217-219°C. FAB-MS, m/z (%):579

(M<sup>+</sup>+22, 100), 557.2 (M<sup>+</sup>, 58). <sup>1</sup>H-NMR (d6DMSO), δ (ppm):8.05 (1H, s, C<sub>2</sub>-H), 7.66 (1H, d, J=9, C<sub>5</sub>-H), 7.48 (2H, d, J=8, C<sub>2',6'</sub>-H), 6.94 (2H, d, J=8, C<sub>3',5'</sub>-H), 6.50 (1H, d, J=9, C<sub>6</sub>-H), 4.69 (1H, d, J=10, C<sub>1'</sub>-H), 4.03 (3H, m, C<sub>3'</sub>-H, -OCH<sub>2</sub>-), 2.49 (7Hm, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 2.14 (3H, s, -NCH<sub>3</sub>-), 1.07 (2H, p, -CH<sub>2</sub>-).

#### 实施例 10: 4'-(3-N-乙基哌嗪丙氧基)-7-羟基-8-β-D 葡萄糖碳甙异黄酮

取 PC<sub>3</sub>150mg (0.27mmol) 溶于 15ml 无水乙醇中，搅拌下加入 0.12ml (1mmol) 的 1-乙基哌嗪。然后加热回流 9h。毕，减压蒸除溶剂和过量的胺。所得物经硅胶柱层析分离（甲醇:三乙胺 200:1），再用洗脱液（二氯甲烷:甲醇 6:1）溶解滤除硅胶。最后得到白色固体 (110mg, 收率 69.1%)。mp:225-226°C.

FAB-MS, m/z (%):593 (M<sup>+</sup>+22, 80), 571 (M<sup>+</sup>, 22). <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>DMSO), δ (ppm):7.97 (1H, s, C<sub>2</sub>-H), 7.58 (1H, d, J=9, C<sub>5</sub>-H), 7.48 (2Hd, J=9, C<sub>2',6'</sub>-H), 6.92 (2H, d, J=9, C<sub>3',5'</sub>-H), 6.36 (1H, d, J=9, C<sub>6</sub>-H), 4.64 (1H, d, J=10, C<sub>1'</sub>-H), 4.03 (3H, m, C<sub>3'</sub>-H, -OCH<sub>2</sub>-), 1.88 (2H, p, -CH<sub>2</sub>-), 0.98 (3H, t, -NCH<sub>3</sub>).

#### 实施例 11: 4'-(4-N-哌啶丁氧基)-7-羟基-8-β-D 葡萄糖碳甙异黄酮

取 PC<sub>4</sub>150mg (0.27mmol) 溶于 15ml 无水乙醇中，搅拌下加入 0.13ml (1mmol) 的哌啶。然后加热回流 9h。毕，减压蒸除溶剂和过量的胺。所得物经硅胶柱层析分离（甲醇:三乙胺 200:1），再用洗脱液（二氯甲烷:甲醇 6:1）溶解滤除硅胶。最后到白色固体 100mg，收率 66.2%。mp:204-205°C. FAB-MS, m/z (%):556 (M<sup>+</sup>, 54). <sup>1</sup>H-NMR (d6DMSO), δ (ppm):8.36 (1H, s, C<sub>2</sub>-H), 7.95 (1H, d, J=8, C<sub>5</sub>-H), 7.53

(2H, d, J=8, C<sub>2'</sub>,<sub>6'</sub>-H), 7.03 (3H, t, J=8, C<sub>3'</sub>,<sub>5'</sub>-H, C<sub>6</sub>-H).  
 4.82 (1H, d, J=10, C<sub>1'</sub>-H), 4.05 (3H, m, C<sub>3'</sub>-H, -OCH<sub>2</sub>-),  
 3.42 (2H, m, -CH<sub>2</sub>N), 3.00 (4H, tt, HexahydropyridineC<sub>2,6</sub>-H), 1.78 (13H, m,  
 pyridineC<sub>3,4,5</sub>-H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-).

# 实施例 12: 4'-(4-N-吗啉丁氧基)-7-羟基-8-β-D 葡萄糖碳甙异黄酮

取 PC<sub>4</sub>150mg (0.27mmol) 溶于 15ml 无水乙醇中, 搅拌下加入 0.10ml (1mmol) 的吗啉。然后加热回流 9h。毕, 减压蒸除溶剂和过量的胺。所得物经硅胶柱层析分离 (甲醇), 再用洗脱液 (二氯甲烷: 甲醇 6:1) 溶解滤除硅胶。最后得到白色固体 80mg, 收率 52.8%。mp: 195-197°C. FAB-MS, m/z (%): 558 (M<sup>+</sup>, 43). <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>DMSO), δ (ppm): 8.35 (1H, s, C<sub>2</sub>-H) 7.96 (1H, d, J=9, C<sub>5</sub>-H), 7.52 (2H, d, J=9, C<sub>2'</sub>,<sub>6'</sub>-H), 6.98 (3H, t, J=9, C<sub>3'</sub>,<sub>5'</sub>-H, C<sub>6</sub>-H). 4.85 (1H, d, J=10, C<sub>1'</sub>-H), 4.00 (4H, m, C<sub>3'</sub>-H, -OCH<sub>2</sub>-), 3.69 (3H, t, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 2.81 (4H, m, -N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 2.58 (3H, m, -CH<sub>2</sub>N-), 1.76 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-), 1.68 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-).

# 实施例 13: 4'-(4-N-吡咯烷丁氧基)-7-羟基-8-β-D 葡萄糖碳甙异黄酮

取 PC<sub>4</sub>150mg (0.27mmol) 溶于 15ml 无水乙醇中, 搅拌下加入 0.13ml (1mmol) 的吡咯烷。然后加热回流 9h。毕, 减压蒸除溶剂和过量的胺。所得物经硅胶柱层析分离 (甲醇: 三乙胺 200:1), 再用洗脱液 (二氯甲烷: 甲醇 6:1) 溶解滤除硅胶。最后得到白色固体 (110mg, 收率 74.7%)。mp: 198-199°C. FAB-MS, m/z (%): 564 (M<sup>+</sup>+22, 42) 542 (M<sup>+</sup>, 100). <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>DMSO), δ (ppm): 8.16 (1H, s, C<sub>2</sub>-H), 7.77 (1H, d, J=9, C<sub>5</sub>-H), 7.50 (2H, d, J=9, C<sub>2'</sub>,<sub>6'</sub>-H), 6.95 (2H, d, J=9, C<sub>3'</sub>,<sub>5'</sub>-H), 6.70 (1H, d, J=9, C<sub>6</sub>-H). 4.75 (1H, d, J=10, C<sub>1'</sub>-H), 4.02 (3H, m, C<sub>3'</sub>-H, -OCH<sub>2</sub>-), 2.49 (6H, m, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 1.68 (9H, m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, PyrrolidineC<sub>3,4</sub>-H).

实施例 14: 4' - (4-N-二乙胺丁氧基) -7-羟基-8-β-D 葡萄糖碳甙异黄酮

取 PC<sub>4</sub>150mg (0.27mmol) 溶于 15ml 无水乙醇中, 搅拌下加入 0.10ml (1mmol) 的二乙胺。高压釜中加热, 90°C 下反应 9h。毕, 减压蒸除溶剂和过量的胺。所得物经硅胶柱层析分离 (甲醇:三乙胺 200:1), 再用洗脱液 (二氯甲烷:甲醇 6:1) 溶解滤除硅胶。最后得到白色固体 60mg, 收率 40.6%。

mp:206-207°C. FAB-MS, m/z (%):

544 (M<sup>+</sup>, 18). <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>DMSO), δ (ppm): 8.08 (1H, s, C<sub>2</sub>-H), 7.62 (1H, d, J=9, C<sub>5</sub>-H), 7.48 (2H, d, J=9, C<sub>2',6'</sub>-H), 6.91 (2H, d, J=9, C<sub>3',5'</sub>-H), 6.47 (1H, d, J=9, C<sub>6</sub>-H), 4.68 (1H, d, J=10, C<sub>1'</sub>-H), 4.01 (3H, m, C<sub>3'</sub>-H, -OCH<sub>2</sub>-), 2.41 (4H, m, -N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 1.75 (2H, p, -CH<sub>2</sub>-), 1.58 (2H, p, -CH<sub>2</sub>-), 0.92 (6H, t, -CH<sub>3</sub>).

实施例 15: 4' - (4-N-二正丙胺丁氧基) -7-羟基-8-β-D 葡萄糖碳甙异黄酮

取 PC<sub>4</sub>150mg (0.27mmol) 溶于 15ml 无水乙醇中, 搅拌下加入 0.14ml (1mmol) 的二正丙胺。然后加热回流 9h。毕, 减压蒸除溶剂和过量的胺。所得物经硅胶柱层析分离 (甲醇:三乙胺 200:1), 再用洗脱液 (二氯甲烷:甲醇 6:1) 溶解滤除硅胶。最后得到白色固体 40mg, 收率 25.7%。mp:199-203°C. FAB-MS, m/z (%): 572 (M<sup>+</sup>, 100).

<sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>DMSO), δ (ppm): 8.39 (1H, s, C<sub>2</sub>-H), 7.95 (1H, d, J=9, C<sub>5</sub>-H), 7.51 (2H, d, J=8.7, C<sub>2',6'</sub>-H), 6.99 (2H, d, J=8.7, C<sub>3',5'</sub>-H), 6.88 (1H, d, J=9, C<sub>6</sub>-H), 4.82 (1H, d, J=10, C<sub>1'</sub>-H), 4.02 (3H, m, C<sub>3'</sub>-H, -OCH<sub>2</sub>-), 1.41-1.73 (11H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -N(CCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 0.86 (8H, t-CH<sub>3</sub>).

实施例 16: 4' - (4-N-二正丁胺丁氧基) -7-羟基-8-β-D 葡萄糖碳甙异黄酮

取 PC<sub>4</sub>150mg (0.27mmol) 溶于 15ml 无水乙醇中, 搅拌下加入 0.14ml (1mmol) 的二正丁胺。然后加热回流 9h。毕, 减压蒸除溶剂和过量的胺。所得物经硅胶柱层析分离 (甲醇:三乙胺 200:1), 再用洗脱液 (二氯甲烷:甲醇 6:1) 溶解滤除硅胶。最后得到白色固体 100mg, 收率 61.3%。

mp: 198–200°C. FAB-MS, m/z (%): 622 ( $M^+ + 22$ , 100)

600 ( $M^+$ , 100).  $^1\text{H-NMR}$  ( $d^6\text{DMSO}$ ),  $\delta$  (ppm): 8.10 (1H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=9$ ,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 7.49 (2H, d,  $J=9$ ,  $\text{C}_{2',6'}\text{-H}$ ), 6.94 (2H, d,  $J=9$ ,  $\text{C}_{3',5'}\text{-H}$ ), 6.52 (1H, d,  $J=9$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 4.89 (1H, d,  $J=10$ ,  $\text{C}_{1'}\text{-H}$ ), 4.00 (3H, m,  $\text{C}_{3'}\text{-H}$ ,  $-\text{OCH}_2-$ ), 1.28 (8H, m,  $\text{N}(\text{CCH}_2\text{CH}_2)_2-$ ), 0.88 (6H, t,  $-\text{CH}_3$ ).

#### 实施例 17: 4' - (4-N-甲基哌嗪丁氧基) -7-羟基-8- $\beta$ -D 葡萄糖碳甙异黄酮

取 PC<sub>4</sub>150mg (0.27mmol) 溶于 15ml 无水乙醇中, 搅拌下加入 0.12ml (1mmol) 的 1-甲基哌嗪。然后加热回流 9h。毕, 减压蒸除溶剂和过量的胺。所得物经硅胶柱层析分离 (甲醇:三乙胺 200:1), 再用洗脱液 (二氯甲烷:甲醇 6:1) 溶解滤除硅胶。最后得到白色固体 110mg, 收率 70.9%。  
mp: 225–228°C. FAB-MS, m/z (%): 593 ( $M^+ + 22$ , 84), 571 ( $M^+$ , 38).  $^1\text{H-NMR}$  ( $d^6\text{DMSO}$ ),  $\delta$  (ppm): 7.99 (1H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=9$ ,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 7.48 (2H, d,  $J=9$ ,  $\text{C}_{2',6'}\text{-H}$ ), 6.93 (2H, d,  $J=9$ ,  $\text{C}_{3',5'}\text{-H}$ ), 6.39 (1H, d,  $J=9$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 4.86 (1H, d,  $J=10$ ,  $\text{C}_{1'}\text{-H}$ ), 4.10 (3H, m,  $\text{C}_{3'}\text{-H}$ ,  $-\text{OCH}_2-$ ), 2.49 (8H, 1-Methylpiperazine  $\text{C}_{2,3,5,6}\text{-H}$ ), 2.13 (3H, s,  $-\text{NCH}_3$ ).

#### 实施例 18: 4' - (4-N-乙基哌嗪丁氧基) -7-羟基-8- $\beta$ -D 葡萄糖碳甙异黄酮

取 PC<sub>4</sub>150mg (0.27mmol) 溶于 15ml 无水乙醇中, 搅拌下加入 0.13ml (1mmol) 的 1-乙基哌嗪。然后加热回流 9h。毕, 减压蒸除溶剂和过量的胺。所得物经硅胶柱层析分离 (甲醇:三乙胺 200:1), 再用洗脱液 (二氯甲烷:甲醇 6:1) 溶解滤除硅胶。最后得到白色固体 110mg, 收率 69.2%。  
mp: 228–230°C. FAB-MS, m/z (%): 607 ( $M^+ + 22$ , 96), 585 ( $M^+$ , 54).  $^1\text{H-NMR}$  ( $d^6\text{DMSO}$ ),  $\delta$  (ppm): 8.02 (1H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=9$ ,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 7.48 (2H, d,  $J=9$ ,  $\text{C}_{2',6'}\text{-H}$ ), 6.93 (2H, d,  $J=9$ ,  $\text{C}_{3',5'}\text{-H}$ ), 6.45 (1H, d,



J=9, C<sub>6</sub>-H). 4.68 (1H, d, J=10, C<sub>1</sub>'-H), 4.06 (3H, m, C<sub>3</sub>'-H, -OCH<sub>2</sub>-), 2.38 (11H, t, 1-EthylpiperazineC<sub>2,3,5,6</sub>-H), 1.74 (2H, t, -CH<sub>2</sub>-), 1.58 (2H, m, -CH<sub>2</sub>), 0.99 (3H, t, -CH<sub>3</sub>).

### 实验例 1：体外血管环舒张试验

本实验采用本领域技术人员熟悉的方法进行。

w i s t a r 大鼠断头处死后，迅速开胸腹，取主动脉胸腹段，置于盛有血管营养液的培养皿中，分离血管周围组织，剪成长约 3 mm 的动脉条，分别将两根直径约为 0.1 mm 的不锈钢丝小心穿入，组成三角环，随后置于盛有 10 mg 血液营养液的 37℃ 恒温浴槽内，固定并与张力传感器相连，信号进一步输入自动台式平衡记录仪，通入 95% O<sub>2</sub> 和 5% 混合气。稳定后开始平筛药物。用去甲肾上腺素使得血管收缩达到最大收缩平衡后，取 0.1 ml 待选药物溶液加入浴槽中，使药物浓度达到 10<sup>-5</sup> M，观察 10 分钟。换液后加去甲肾上腺素使得血管收缩达到最大值，然后用 10<sup>-6</sup> M 的 A c h 检测血管内皮的完整性。在波形记录图上量取最大收缩幅度和给药后的收缩幅度，计算舒张率。

### 实验例 2：小鼠常压耐缺氧试验

本实验采用本领域技术人员熟悉的方法进行。昆明种小鼠 32 只，雌雄各半，体重 18-20g。随机分成对照组和给药组，每组各 16 只动物。给药量为 60mg/Kg 小鼠，每只动物 0.2ml，腹腔注射试验溶液半小时后，置于 250ml 磨口广口瓶中，密封。记录死亡时间。并分别相对于空白对照和葛根素组，进行统计分析，计算 P 值。

### 表 抗缺氧活性结果

实施例化合物	死亡时间 (min)	P <sub>1</sub> (空白)	P <sub>2</sub> (葛根素)
生理盐水	37.5±4		
生理盐水	37.8±5		
+CMC			
生理盐水	48.3±5		
+CMC+葛根素			
实施例 3	※		
实施例 4	75.3±7	<0.05	<0.05
实施例 5	※		
实施例 6	73.5±9	<0.05	<0.05
实施例 7	69.8±5	<0.05	<0.05
实施例 8	43.2±9		
实施例 9	69.4±11	<0.05	<0.05
实施例 10	54.7±8	>0.05	>0.05
实施例 11	39.4±6	>0.05	>0.05
实施例 12	40.7±10	>0.05	>0.05
实施例 13	※		
实施例 14	79.1±8	<0.05	<0.05
实施例 15	34.4±6	>0.05	>0.05
实施例 16	36.9±7	>0.05	>0.05
实施例 17	59.8±7	<0.05	>0.05
实施例 18	75.9±6	<0.05	<0.05

※表示注射后放置时死亡; P 值<0.05 表示相对于空白组和葛根素组, 化合物对延长小鼠死亡时间有显著差异。

经过上述试验结果, 本领域技术人员所熟知, 本发明的化合物对哺乳动物具有抗缺氧作用。

本发明在制备哺乳动物包括人抗心脑血管药物尤其是抗缺氧和缺血药物的应用上具有良好的前景。本发明在制备抗糖尿病及其并发症药物, 以及在制备化学品中毒特别是酒精中毒药物的应用上有潜在的价值。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**